

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 880**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009** **E 09768474 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2379555**

54 Título: **Compuestos de purina**

30 Prioridad:

18.12.2008 US 138589 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2015

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

ASTLES, PETER CHARLES;
GUIDETTI, ROSSELLA;
HOLLINSHEAD, SEAN PATRICK y
TIDWELL, MICHAEL WADE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 536 880 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de purina

Como consecuencia de los efectos secundarios asociados a los actuales agentes farmacológicos orales, continúa existiendo la necesidad de desarrollar terapias alternativas para el tratamiento del dolor.

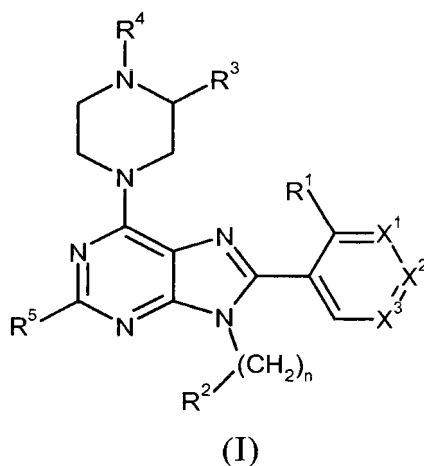
- 5 Los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ pertenecen a la clase de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Los receptores CB₁ se expresan tanto central como periféricamente mientras que los receptores CB₂ se expresan en su mayoría periféricamente, principalmente en tejidos y células inmunitarios.

- 10 El potencial farmacológico y terapéutico del receptor CB₂ se ha revisado recientemente (Br. J. Pharmacol. (2008) 153, 319-334) identificando al CB₂ como una diana terapéutica para el tratamiento del dolor, en particular, del dolor neuropático e inflamatorio.

Los agonistas de CB₂, en particular los agonistas selectivos de CB₂, proporcionan una diana para el tratamiento del dolor con efectos secundarios mediados centralmente limitados.

El documento WO 2004/037823 se refiere a compuestos de purina y al uso de los mismos como ligandos de receptores de cannabinoides, en particular como antagonistas del receptor CB₁.

- 15 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



en la que;

R¹ está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C₁-C₂, CF₃, ciclopropilo, OCH₃, OCF₃ y CN;

- 20 R² está seleccionado de tetrahydrofurano, tetrahidropirano, éster metílico del ácido azetidino-1-carboxílico y tetrahidrofiten-1,1-dióxido;

R³ es H o se combina con R⁴ para formar una pirrolidino-2-ona condensada;

R⁴ está seleccionado de alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, ciclopropilo y COCH₃;

R⁵ está seleccionado de H, CH₃ y CF₃;

n es 0 o 1;

- 25 X¹ y X³ están seleccionados independientemente de N, CH y CR⁶;

X² está seleccionado de CH y CR⁶;

con la condición de que solo uno de X¹, X² y X³ puede ser distinto de CH;

R⁶ está seleccionado de F, Cl, CF₃, OCH₃ y OCF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

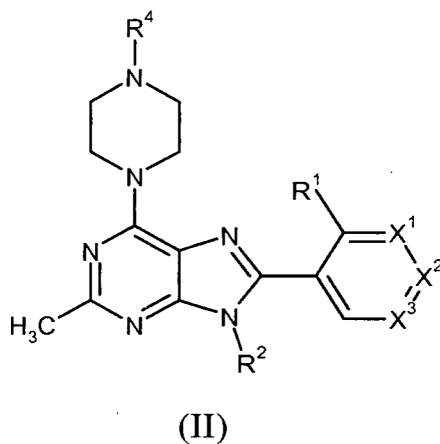
- 30 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor CB₂ *in vitro*. Los compuestos preferentes de la presente invención exhiben mayor potencia que los agonistas de CB₂ existentes. Compuestos más preferentes de la presente invención son agonistas selectivos de CB₂. Los compuestos más

preferentes de la presente invención exhiben mayor selectividad por el CB₂ que los agonistas de CB₂ existentes.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

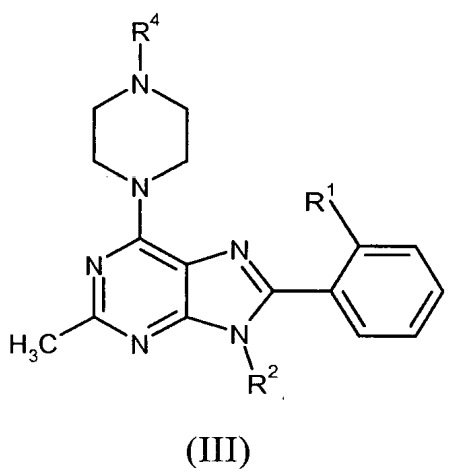
- 5 La presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor, en particular del dolor osteoartítico. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor osteoartítico.
- 10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en terapia que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso contra el dolor, en particular del dolor osteoartítico que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 15 Se prefiere que los compuestos de la presente invención se usen en el tratamiento del dolor, en particular de dolor inflamatorio, más en particular dolor de las articulaciones, lo más en particular del dolor osteoartítico.

Una especie preferente de compuestos de los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹, R², R⁴, X¹, X² y X³ son como se definen en el presente documento.

- 20 Una especie preferente de compuestos de los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹, R² y R⁴ son como se definen en el presente documento.

Se prefieren ciertas clases de compuestos de Fórmula I, II o III. Las siguientes selecciones enumeradas describen

tales clases preferentes:

- 1) R^1 es Cl, alquilo C_1-C_2 , CF_3 , ciclopropilo o OCF_3 ;
- 2) R^1 es Cl, metilo o etilo;
- 3) R^1 es Cl;
- 5 4) R^2 es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo;
- 5) R^2 es tetrahydrofuranilo;
- 6) R^2 es tetrahidropiranilo;
- 7) R^3 es H;
- 8) R^4 es alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 o ciclopropilo;
- 10 9) R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o ciclopropilo;
- 10) R^4 es metilo o etilo;
- 11) R^5 es CH_3 ;
- 12) X^1 , X^2 y X^3 están seleccionados independientemente de CH y CR^6 donde R^6 está seleccionado de Cl, CF_3 , OCH_3 o OCF_3 ;
- 15 13) X^1 , X^2 y X^3 son CH;
- 14) n es 0;
- 15) R^3 es H y R^5 es CH_3 ;
- 16) R^1 es Cl, metilo o etilo; y R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o ciclopropilo;
- 17) R^1 es Cl, metilo o etilo; R^2 es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo; y R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o ciclopropilo;
- 20 18) R^1 es Cl; R^2 es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo; y R^4 es metilo, etilo, 2-fluoroetilo o ciclopropilo;
- 19) R^1 es Cl; R^2 es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo; y R^4 es metilo o etilo;
- 20) R^1 es Cl; R^2 es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo; y R^4 es metilo o etilo; X^1 , X^2 y X^3 están seleccionados independientemente de CH y CR^6 donde R^6 está seleccionado de Cl, CF_3 , OCH_3 o OCF_3 .
- 25 Sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de la presente invención están contempladas en el ámbito de la presente solicitud.

Compuestos preferentes de la presente invención incluyen 8-(2-cloro-piridin-3-il)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina; 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina; 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina; 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-8-o-tolil-9H-purina; 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(S)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina; 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina; 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-C-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-9H-purina; y 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-9H-purina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se sobreentiende que cuando un grupo es calificado por "definido en el presente documento", dicho grupo abarca la primera aparición y definición más amplia así como cada una y todas las definiciones particulares de dicho grupo.

Como se usa antes y en toda la descripción de la invención, los siguientes términos, a no ser que se indique de otro modo, tendrán los siguientes significados:

Como se usa en el presente documento, el término alquilo C_1-C_2 se refiere a metilo o etilo;

40 Como se usa en el presente documento, el término fluoroalquilo C_1-C_2 se refiere a un grupo alquilo C_1-C_2 tal como se define en la presente memoria, en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por flúor e incluye, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Un grupo fluoroalquilo C_1-C_2 preferente es 2-fluoroetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los

compuestos de la presente invención que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Dichas sales y la metodología convencional para prepararlas son bien conocidas en el estado de la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); y J. Pharm. Sci. 66, 2-19 (1977). Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales clorhidrato.

- 5 Las realizaciones de la invención incluyen los ejemplos proporcionados en el presente documento y, si bien el ejemplo proporcionado pueda ser de una forma quiral o conformacional, o una sal de los mismos, realizaciones adicionales de la invención incluyen también todas las otras formas estereoisómeras y o conformacionales de los ejemplos descritos, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 Como se usa en el presente documento el término “agonistas selectivos de CB₂” o “selectividad por el CB₂” se refiere a compuestos que tienen mayor potencia por el CB₂ que por el CB₁. Compuestos preferentes de la presente invención exhiben una selectividad por el CB₂ ≥ 100 veces. Compuestos más preferentes de la presente invención exhiben una selectividad por el CB₂ ≥ 500 veces. Los compuestos más preferentes de la presente invención exhiben una selectividad por el CB₂ ≥ 1000 veces.

- 15 Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente como composiciones farmacéuticas administradas a través de una variedad de vías de administración. Preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y los procedimientos para preparar las mismas son bien conocidos en el estado de la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

- 20 Los siguientes Esquemas, Procedimientos y Ejemplos se proporcionan para elucidar mejor la práctica de la presente invención. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos Esquemas, Procedimientos y Ejemplos son bien conocidas en la técnica y modificaciones apropiadas de las condiciones de reacción, incluyendo la sustitución de disolventes y reactivos comunes, se encuentran dentro de las capacidades del experto en la materia.

- 25 Asimismo, el experto en la materia apreciará que, en determinadas circunstancias, el orden en que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se ha de sintetizar, del compuesto de partida, y de la labilidad relativa de los restos sustituidos, tal como apreciará también el experto químico. El experto en la materia apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden estar protegidos o modificados en un punto conveniente de la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

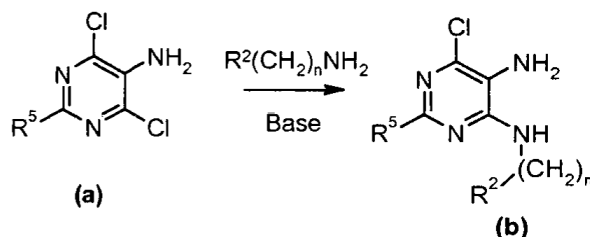
- 30 Grupos protectores adecuados incluyen los descritos en T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991, en adelante citado como “Greene”. Greene indica condiciones apropiadas para la “protección” y “desprotección” de grupos protectores adecuados para ser usados por el experto en la materia.

- 35 Los intermedios y productos finales de la presente invención pueden ser posteriormente purificados, si se desea, mediante técnicas convencionales tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generan usando AutoNom2000.

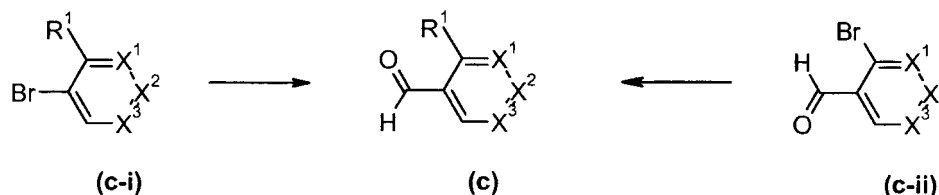
- 40 Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen tal como sigue: “Salmuera” significa una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; “BSA” significa albúmina de suero bovino; “DDQ” significa 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; “DMEA” significa N-etildimetilamina; “EDTA” significa ácido etilendiaminotetraacético; “GDP” significa guanosina difosfato; “HEPES” significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico; “IPA” significa 2-propanol; “IPAm” significa 2-propilamina; “R.L.” significa reactivo limitante; “MeOH” significa metanol; “PTSA” significa ácido para-toluenosulfónico; “SCX” significa una columna de resina de intercambio catiónico fuerte basada en sílice, cartucho desechable o equivalente; “SFC” cromatografía en fluido supercrítico.

Esquema A



- 45 La pirimidina de partida (a) se hace reaccionar con una amina sustituida de forma apropiada y una base adecuada tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente adecuado tal como isopropanol a temperatura elevada para proporcionar el compuesto (b).

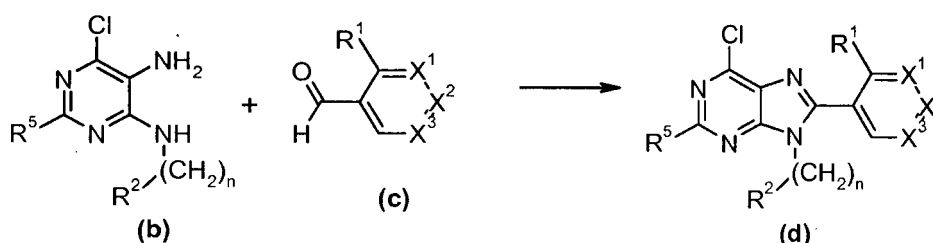
Esquema B



El bromuro de partida (c-i) se hace reaccionar con una base fuerte tal como n-butil litio a temperatura reducida y N,N-dimetilformamida en un disolvente adecuado tal como dietil éter anhidro para proporcionar el compuesto (c).

- 5 Usando condiciones de acoplamiento de Suzuki el aldehído de partida (c-ii) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de R¹, un catalizador adecuado tal como cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) o Pd(OAc)₂ y una base adecuada tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o tolueno a temperatura elevada para proporcionar el compuesto (c).

Esquema C



La pirimidina de partida (b) se hace reaccionar con aldehído (c) (en el que X¹-X⁴ está seleccionado de forma independiente de CH y CR⁶) y un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico o cloruro férrico al 15 % sobre sílice en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o tolueno a temperatura elevada. La mezcla de reacción se filtra y se concentra antes de reaccionar con DDQ en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura reducida para proporcionar la purina (d).

La pirimidina de partida (b) se hace reaccionar con aldehído (c) (donde uno de X¹-X⁴ es N) y un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como tolueno a temperatura elevada. La mezcla de reacción se filtra y se concentra antes de reaccionar con cloruro de tionilo a temperatura elevada para proporcionar la purina (d).

Procedimiento general 2-1:

Calentar una mezcla de pirimidina (b) (1,0 equiv., L.R.), aldehído (c) (2,0 equiv.), y cloruro férrico al 15 % sobre sílice (200 % en peso, basado en el R.L.) en 1,4-dioxano hasta 100 °C durante 16 horas. Enfriar y separar por filtración la sílice a través de tierra de diatomeas, concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Disolver el residuo en diclorometano seco y añadir DDQ (1,0 equiv.) a 0 °C. Dejar calentar hasta temperatura ambiente con agitación. Tras completarse la reacción, diluir la mezcla de reacción con diclorometano, lavar con hidróxido de sodio acuoso al 15 %, agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el residuo. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar la purina (d).

Procedimiento general 2-2:

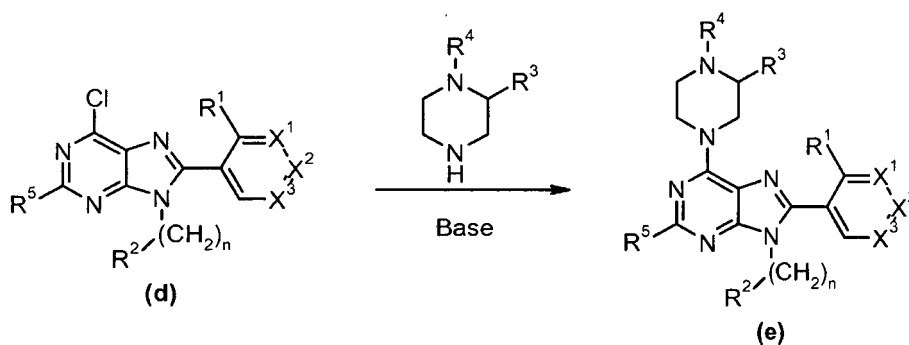
Calentar una solución de pirimidina (b) (1,0 equiv., L.R.), aldehído (c) (2 equiv.), ácido p-toluenosulfónico (10 % en peso, basado en el R.L.), y tamices moleculares (200 % en peso, basado en el R.L.) en tolueno a reflujo durante 16 horas. Enfriar y separar por filtración los tamices moleculares a través de tierra de diatomeas, concentrar el filtrado a presión reducida para dar el residuo. Disolver el residuo en diclorometano seco y añadir DDQ (1,0 equiv.) a 0 °C. Dejar calentar hasta temperatura ambiente y agitar. Tras completarse la reacción, diluir la mezcla de reacción con diclorometano, lavar con solución 1N de hidróxido de sodio, agua, y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el residuo. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar la purina (d).

Procedimiento general 2-3:

Cargar un recipiente de reacción con la pirimidina (b) (1,0 equiv., L.R.), aldehído (c) (1,1 equiv.), tolueno y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,05 equiv.). Agitar a 100 °C bajo nitrógeno durante 1 hora. Enfriar hasta

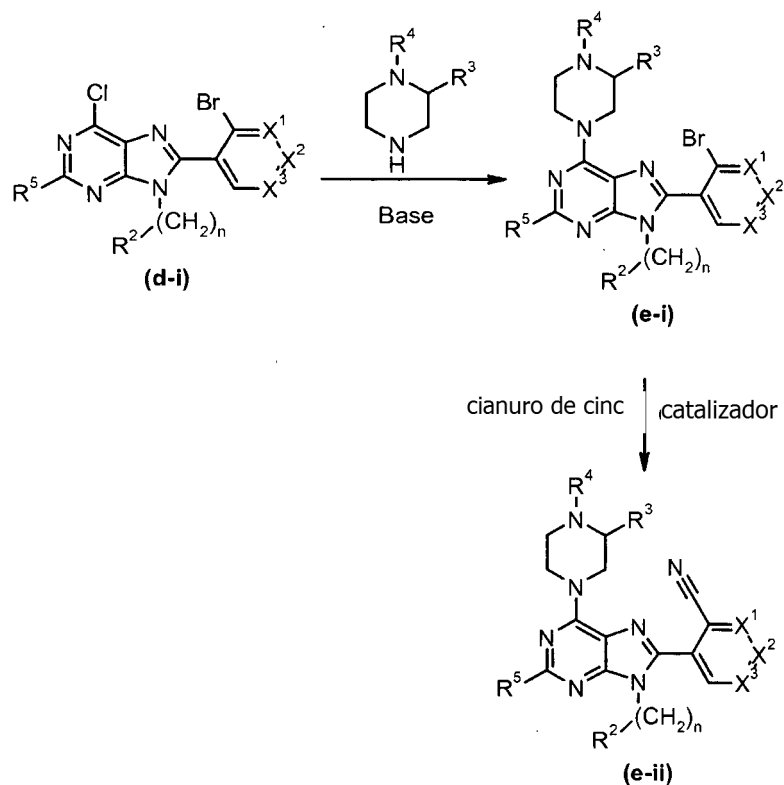
- 5 temperatura ambiente, filtrar sobre tierra de diatomeas y concentrar a presión reducida. A continuación, al aceite bruto (imina) a temperatura ambiente bajo nitrógeno añadir lentamente cloruro de tionilo (puro/disolvente). Agitar a reflujo durante 30 minutos. Enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Añadir tolueno y eliminar dos veces a presión reducida. Disolver en diclorometano y basificar lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar la purina (d).

Esquema D



- 10 La purina de partida (d) se hace reaccionar con una piperizina sustituida de forma apropiada y una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevada para proporcionar el compuesto (e).

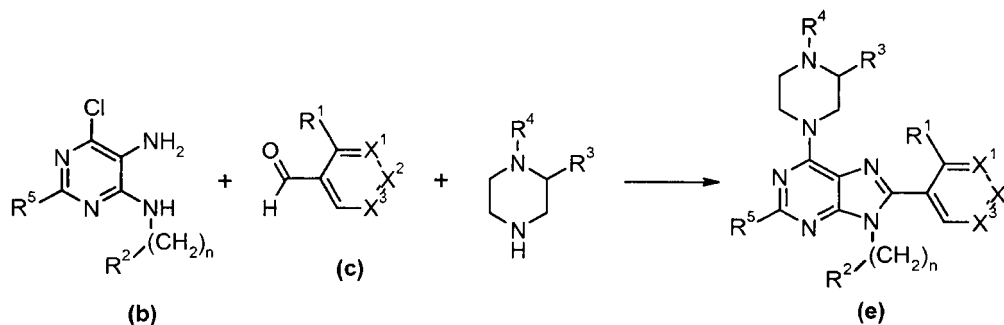
Esquema E



- 15 La purina de partida (d-i) se hace reaccionar con una piperizina sustituida de forma apropiada y una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevada para proporcionar el compuesto (e-i).

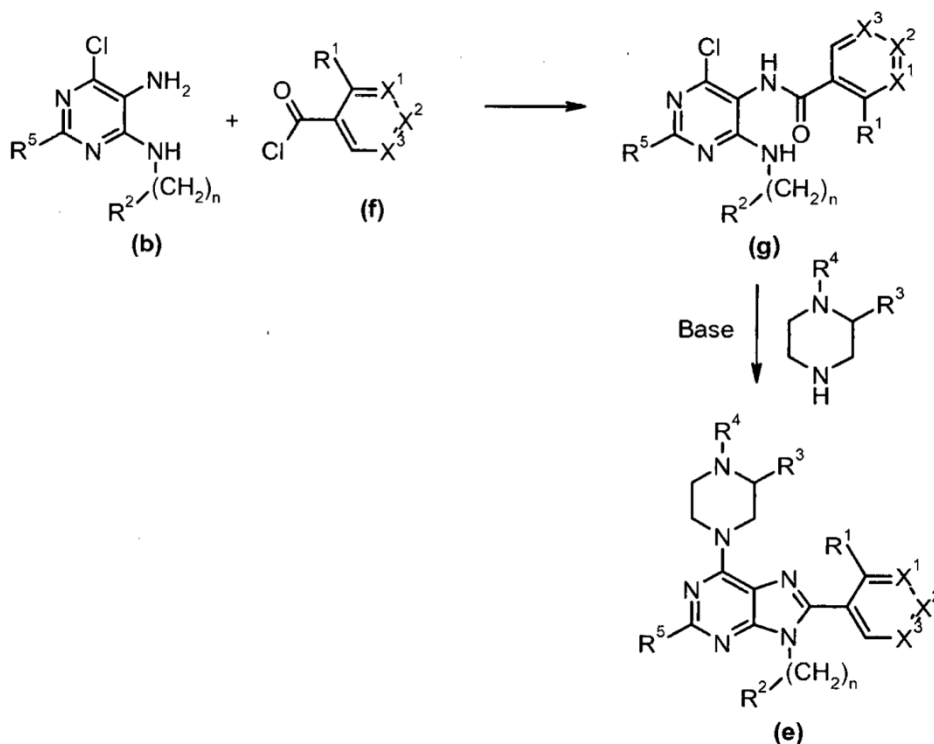
La purina (e-i) se hace reaccionar con cianuro de cinc y un catalizador adecuado tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida a temperatura elevada para proporcionar el compuesto (e-ii).

Esquema F



- 5 La pirimidina de partida (b) se hace reaccionar con aldehído (c), una piperizina sustituida de forma apropiada y un oxidante adecuado tal como nitrobenceno o ácido acético en un disolvente adecuado tal como metoxibenceno o dimetil sulfóxido a temperatura elevada para proporcionar el compuesto (e).

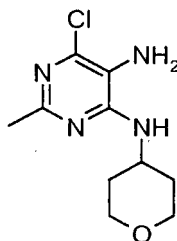
Esquema G



- 10 La pirimidina (g) en presencia de una piperizina sustituida de forma apropiada y una base adecuada tal como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como isopropanol a temperatura y presión elevadas y para proporcionar el compuesto (e).

Preparación 1:

6-Cloro-2-metil-N*4*-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4,5-diamina



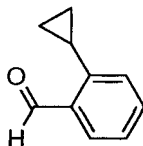
Calentar una solución de 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-ilamina (0,008 mol, 1,5 g, 1,0 equiv.), 4-amino tetrahidropirano (0,012 mol, 1,27 g, 1,5 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (0,0092 mol, 1,1 g, 1,1 equiv.) en 2-propanol (80 ml) a 150 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y eliminar el 2-propanol a presión reducida para dar el residuo. Disolver el residuo en diclorometano y lavar con agua y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol 96:4 para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/z): 243,41 (M+1).

Las Preparaciones 2-12 en la Tabla 1 pueden prepararse esencialmente como se describe en la Preparación 1 usando la amina apropiada de acuerdo con el Esquema A

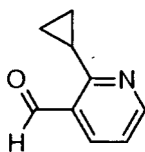
Tabla 1

Prep. N.º	Estructura	Nombre químico	Datos físicos
2		6-Cloro-2-metil-N*4*(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 257 (M+1)
3		6-Cloro-2-metil-N*4*(tetrahidropiran-4-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 257 (M+1)
4		6-Cloro-2-metil-N*4*-(R)-tetrahidro-furan-3-il-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 229 (M+1)
5		6-Cloro-2-metil-N*4*-(S)-tetrahidro-furan-3-il-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 229 (M+1)

6		6-Cloro-2-metil-N*4*-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 243 (M+1)
7		6-Cloro-2-metil-N*4*-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina	
8		6-Cloro-2-metil-N*4*-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 243 (M+1)
9		6-Cloro-2-metil-N*4*-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 243 (M+1)
10		6-Cloro-2-metil-N*4*-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 243 (M+1)
11		Éster terc-butílico del ácido 3-(5-amino-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-azetidin-1-carboxílico	EM (m/z): 314 (M+1)
12		6-Cloro-N*4*-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-2-metil-pirimidin-4,5-diamina	EM (m/z): 277 (M+1)

Preparación 13:**2-Ciclopropil-benzaldehído**

- 5 Se carga un vial de reacción de 60 ml con 2-bromo-benzaldehído (10,810 mmol, 1,264 ml), ácido ciclopropilborónico (14,053 mmol, 1,207 g), fosfato de potasio tribásico N-hidratado (37,834 mmol, 8,031 g), triciclohexilfosfina (1,081 mmol, 303,139 mg), tolueno (283,654 mmol, 30,000 ml) y agua (83,263 mmol, 1,500 ml). A continuación, la mezcla se desgasifica concienzudamente. A continuación, se añade Pd(OAc)₂ (540,482 μmol, 121,343 mg) y la mezcla se coloca bajo nitrógeno y se calienta hasta 100 °C. Después de 2 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (50 ml) y salmuera (50 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: diclorometano 20-50 % para proporcionar el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400,31 MHz, cdcl₃): 10,57 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 2H), 0,77 - 0,73 (m, 2H).

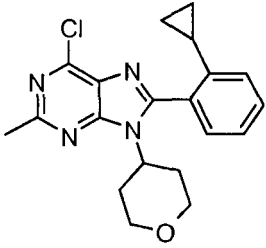
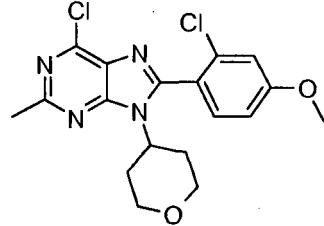
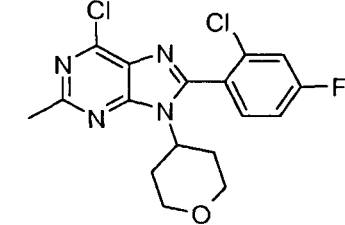
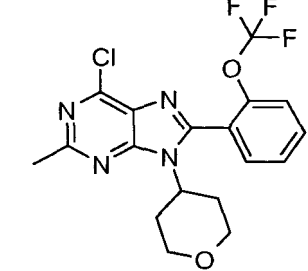
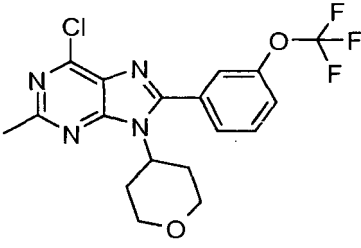
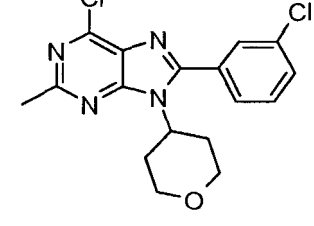
Preparación 14:**2- Ciclopropil-piridin-3-carbaldehído**

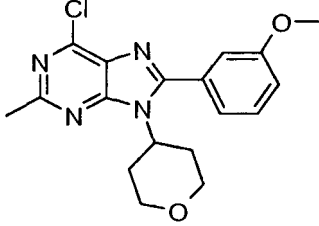
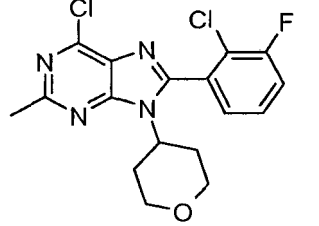
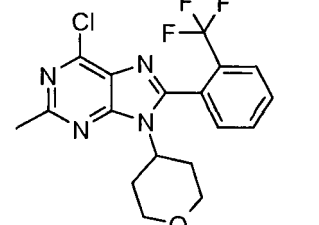
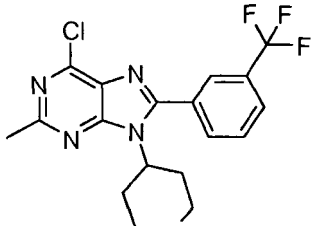
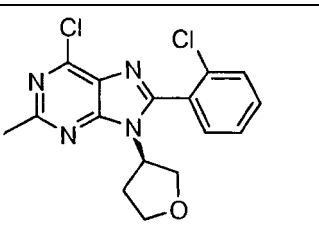
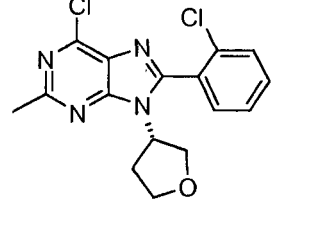
- 20 Se carga un vial de reacción de 40 ml con 3 ml de 1,4-dioxano y una barra de agitación. Desgasificar con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, el vial se carga con 2-bromonicotinaldehído (645,134 μmol, 120,000 mg), ácido ciclopropilborónico (1,290 mmol, 110,831 mg) y fluoruro de cesio (1,935 mmol, 293,995 mg). El vial se desgasifica seguidamente de nuevo con nitrógeno. A continuación, se añade cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (32,257 μmol, 26,342 mg) y la mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C bajo nitrógeno. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra sobre una almohadilla de tierra de diatomeas con acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe. CGEM (m/z): 146 (M).

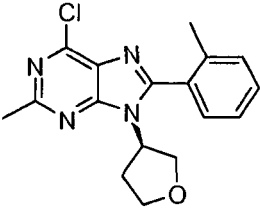
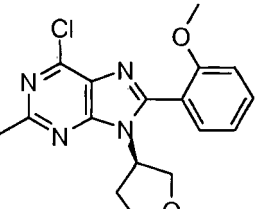
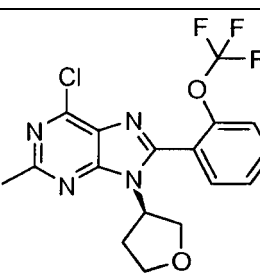
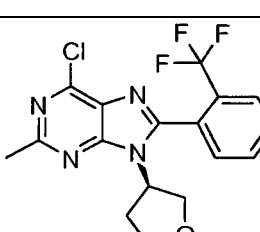
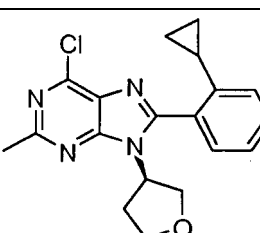
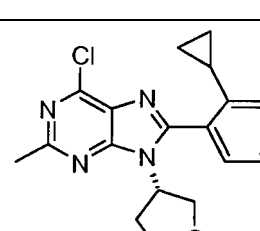
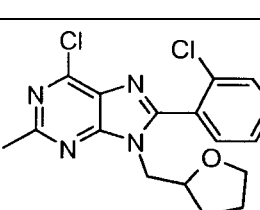
Las Preparaciones 15-47 en la Tabla 2 pueden prepararse usando la pirimidina sustituida apropiada de acuerdo con el Esquema C y usando el Procedimiento general 2-1 a 2-3 apropiado como se representa en la Tabla 2.

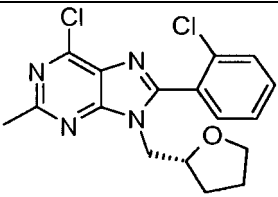
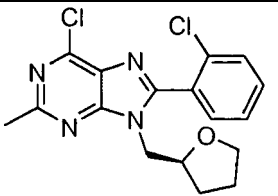
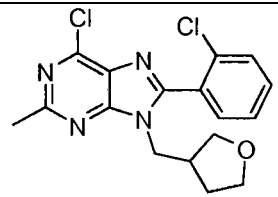
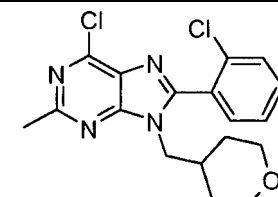
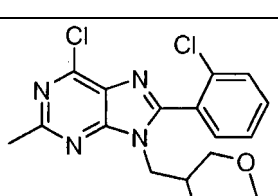
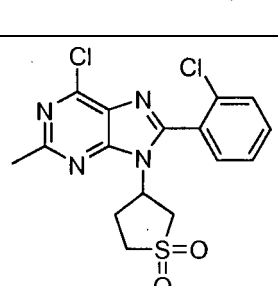
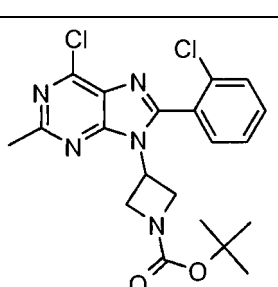
Tabla 2

Prep. N.º	Estructura	Nombre químico	Datos físicos	Procedimiento general
15		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidropiran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 363 (M+1)	2-1

16		6-Cloro-8-(2-ciclopropilo-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 369 (M+1)	2-1
17		6-Cloro-8-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 393 (M+1)	2-1
18		6-Cloro-8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 381 (M+1)	2-1
19		6-Cloro-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(2-(trifluorometoxifenil))-9H-purina	EM (m/z): 413 (M+1)	2-1
20		6-Cloro-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(3-(trifluorometoxi-fenil))-9H-purina	EM (m/z): 413 (M+1)	2-1
21		6-Cloro-8-(3-clorofenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 363 (M+1)	2-1

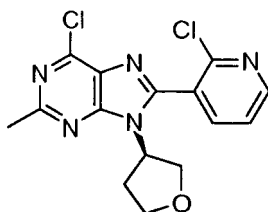
22		6-Cloro-8-(3-metoxifenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 359 (M+1)	2-1
23		6-Cloro-8-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 381 (M+1)	2-1
24		6-Cloro-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 397 (M+1)	2-1
25		6-Cloro-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(3-trifluorometil-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 397 (M+1)	2-1
26		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 349 (M+1)	2-1
27		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(S)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 349 (M+1)	2-1

28		6-Cloro-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-o-tolil-9H-purina	EM (m/z): 329 (M+1)	2-1
29		6-Cloro-8-(2-metoxi-fenil)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 345 (M+1)	2-1
30		6-Cloro-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-(2-trifluorometoxi-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 399 (M+1)	2-1
31		6-Cloro-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 385 (M+1)	2-1
32		6-Cloro-8-(2-ciclopropilo-fenil)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 355 (M+1)	2-1
33		6-Cloro-8-(2-ciclopropilo-fenil)-2-metil-9-(S)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 355 (M+1)	2-1
34		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-9H-purina	EM (m/z): 363 (M+1)	2-1

35		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purina	EM (m/z): 363 (M+1)	2-1
36		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purina	EM (m/z): 363 (M+1)	2-1
37		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina	EM (m/z): 363 (M+1)	2-2
38		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purina	EM (m/z): 377 (M+1)	2-2
39		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina	EM (m/z): 377 (M+1)	2-1
40		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-9-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-2-metil-9H-purina	EM (m/z): 397 (M+1)	2-1
41		Éster terc-butílico del ácido 3-[6-cloro-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-purin-9-il]-azetidin-1-carboxílico	EM (m/z): 434 (M+1)	2-2

42		6-Cloro-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-9H-purina	EM (m/z): 384 (M+1)	2-3
43		6-Cloro-8-(4-cloro-piridin-3-il)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 352 (M+1)	2-3
44		6-Cloro-8-(2-ciclop-propilo-piridin-3-il)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 356 (M+1)	2-3
45		8-(2-Bromo-fenil)-6-cloro-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 409 (M+1)	2-1
46		8-(2-Bromo-fenil)-6-cloro-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 393 (M+1)	2-1
47		8-(2-Bromo-fenil)-6-cloro-2-metil-9-(S)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 393 (M+1)	2-2

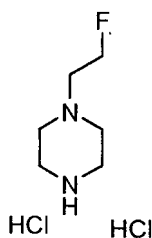
Preparación 48:**6-Cloro-8-(2-cloro-piridin-3-il)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina**



5 Cargar un recipiente de reacción con R-6-Cloro-2-metil-N4-(tetrahidro-furan-3-il)-pirimidin-4,5-diamina (2,186 mmol, 500,000 mg), 2-bromonicotinaldehído (3,280 mmol, 610,046 mg), tolueno (94,551 mmol, 10,000 ml) y PTSA monohidratado (109,323 μ mol, 20,795 mg). Calentar a 100 °C bajo nitrógeno durante 1 hora. Enfriar hasta temperatura ambiente, filtrar y concentrar a presión reducida. A continuación, añadir al aceite bruto (imina) a temperatura ambiente bajo nitrógeno lentamente cloruro de tionilo (68,630 mmol, 5,000 ml). Calentar hasta 80 °C durante 30 minutos. Concentrar a presión reducida. Añadir tolueno (~10 ml) y eliminar dos veces a presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano y basificar lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetona para proporcionar el compuesto del epígrafe. (648 mg). EM (m/z): 350 (M+1).

Preparación 49:

Sal clorhidrato de 1-(2-fluoro-etilo)-piperazina



15 Etapa 1:

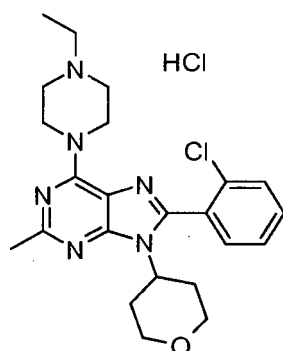
Cargar un recipiente de reacción con N-terc-butoxicarbonilpiperazina (8,590 mmol, 1,600 g), carbonato de potasio (25,771 mmol, 3,562 g), yoduro de sodio (cat.) (66,714 μ mol, 10,000 mg), 1,4-dioxano (234,262 mmol, 20,000 ml), 1-bromo-2-fluoroetano (9,449 mmol, 704,029 μ l), y una barra de agitación. Calentar con agitación durante una noche a reflujo. Tras completarse la reacción, enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Repartir con acetato de etilo y agua. Separar la fase orgánica y secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para proporcionar el éster terc-butilico del ácido 4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-carboxílico puro. CGEM (m/z): 232 (M).

Etapa 2:

25 Añadir HCl 4N en 1,4-dioxano (86,096 mmol, 21,524 ml) a una solución agitada de éster terc-butilico del ácido 4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-carboxílico (8,610 mmol, 2,000 g) en diclorometano seco (60 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Agitar durante una noche bajo nitrógeno. Concentrar a presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe (8,679 mmol, 1,780 g). EM (m/z): 133 (M+1).

Ejemplo 1:

Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina

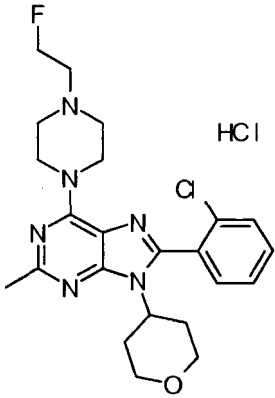
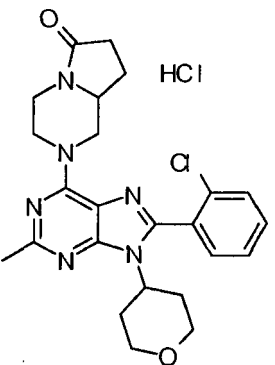
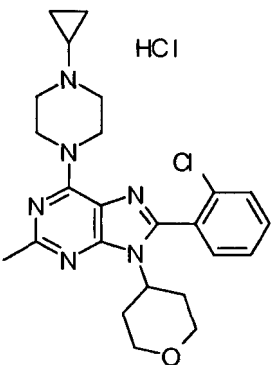
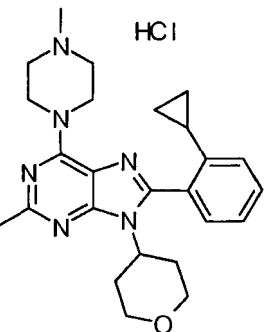


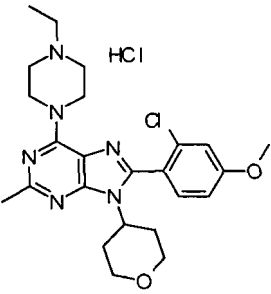
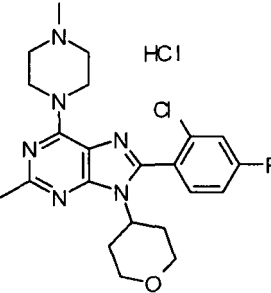
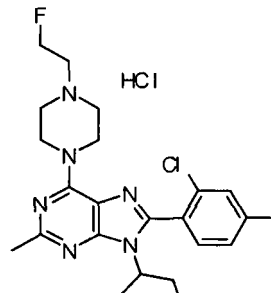
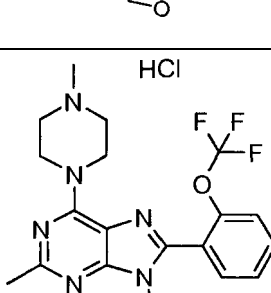
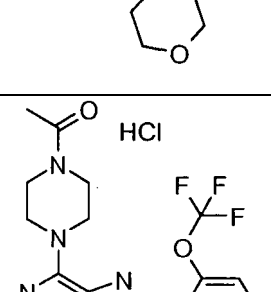
5 Calentar una solución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina (0,0005 mol, 0,2 g), N-etil piperazina (0,0006 mol, 0,069g, 1,1 equiv.), y trietilamina (0,0006 mol, 0,061g, 1,1 equiv.) en etanol (5,0 ml) a reflujo durante 20 horas. De forma alternativa, calentar la reacción con radiación de microondas. Tras completarse la reacción, concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano seco y lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el residuo. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetona 90:10 para dar la base libre. Añadir HCl (solución 2M en etanol) (1,0 equiv.) a la base libre (0,23 g, 0,500 mmol) en dietil éter (5 ml) a 0 °C y agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Filtrar y lava el precipitado con dietil éter. Secar el precipitado a vacío a vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,2 g). EM (m/z): 441,28 (M+1). De forma alternativa, preparar la sal HCl disolviendo la base libre en acetona, acetonitrilo: agua 1:1, u otro disolvente orgánico adecuado, luego añadir, con agitación, una solución de HCl acuoso o en éter. A continuación, liofilizar para proporcionar la sal clorhidrato.

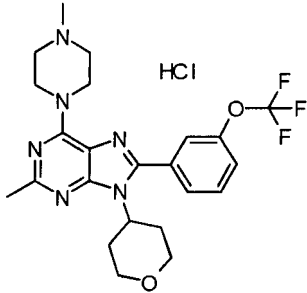
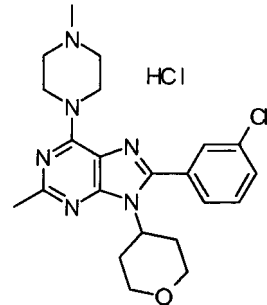
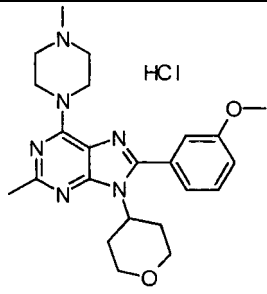
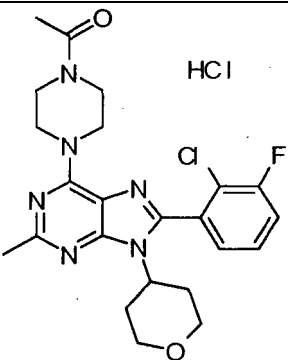
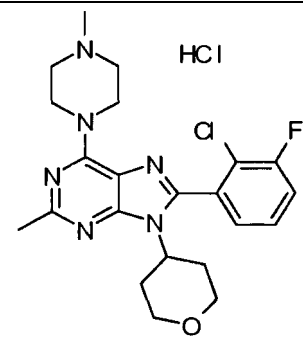
15 Los Ejemplos 2-72 en la Tabla 3 pueden prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 usando la purina sustituida de forma apropiada y la piperazina sustituida de forma apropiada de acuerdo con el Esquema D.

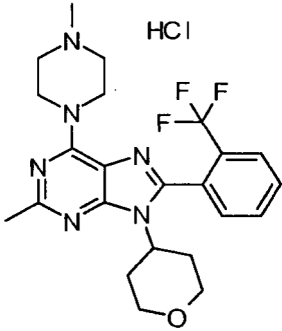
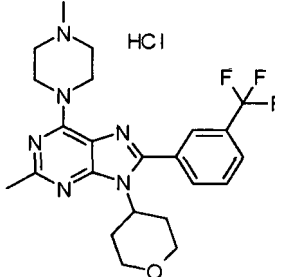
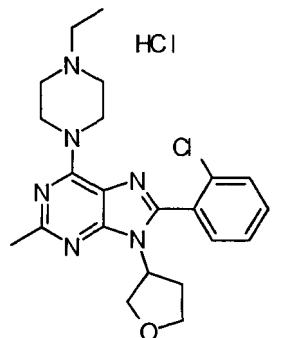
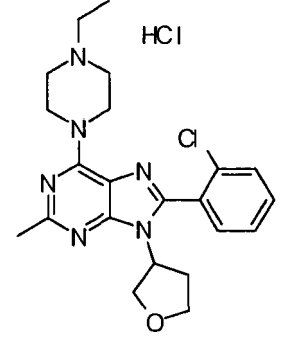
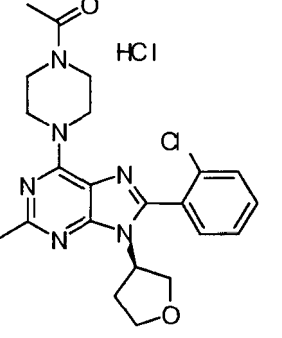
Tabla 3

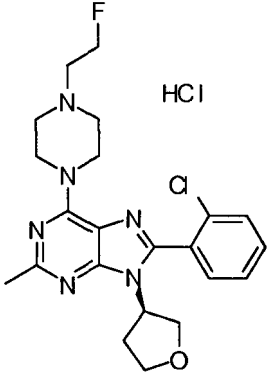
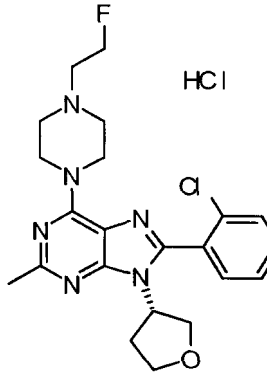
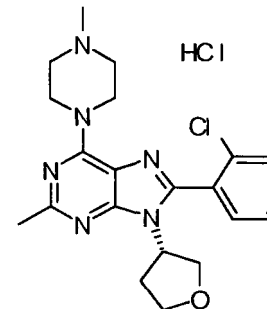
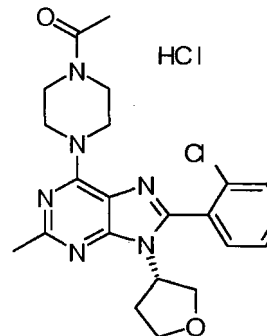
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre químico	Datos físicos
2		Sal clorhidrato de 1-[4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona	EM (m/z): 455 (M+1)
3		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 427 (M+1)

4		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 459 (M+1)
5		Sal clorhidrato de 2-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purin-6-il]-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 2ª	EM (m/z): 425 (M+1)
6		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-ciclopropilo-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 453 (M+1)
7		Sal clorhidrato de 8-(2-ciclopropil-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 433 (M+1)

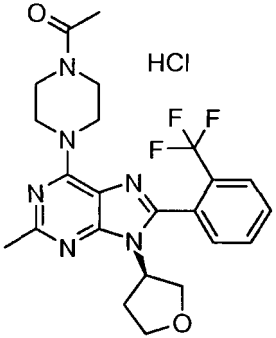
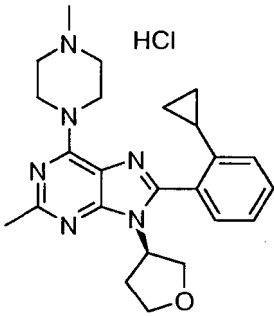
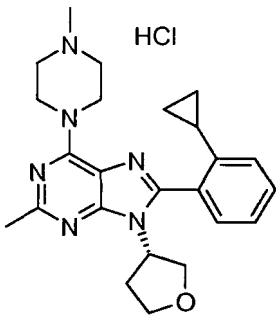
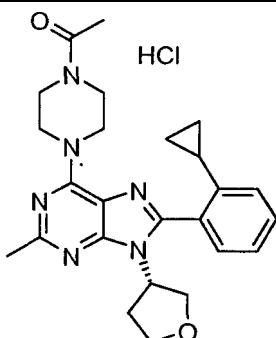
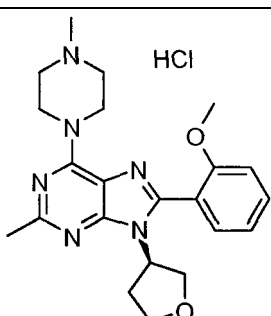
8		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 471 (M+1)
9		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 445 (M+1)
10		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 489 (M+1)
11		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(2-trifluorometoxi-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 477 (M+1)
12		Sal clorhidrato de 1-{4-[2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(2-trifluorometoxi-fenil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona	EM (m/z): 505 (M+1)

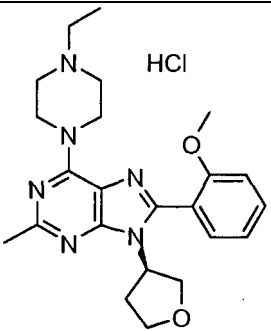
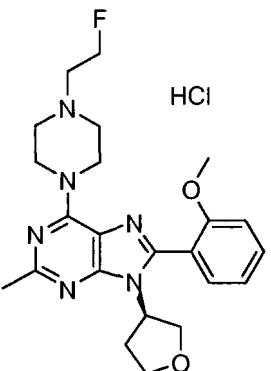
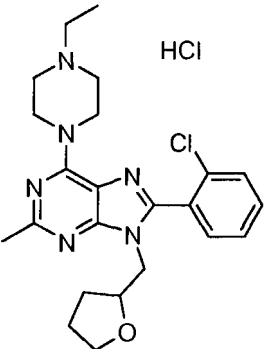
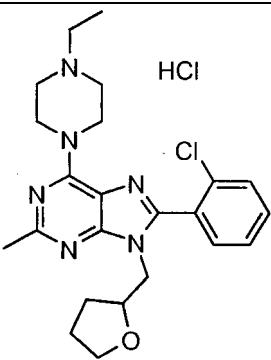
13		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(3-(trifluorometoxi-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 477 (M+1)
14		Sal clorhidrato de 8-(3-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 427 (M+1)
15		Sal clorhidrato de 8-(3-metoxi-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 423 (M+1)
16		Sal clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona	EM (m/z): 473 (M+1)
17		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 445 (M+1)

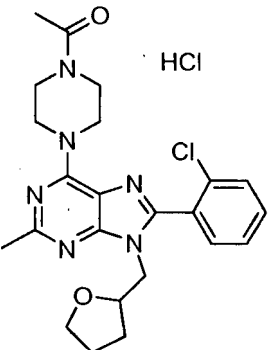
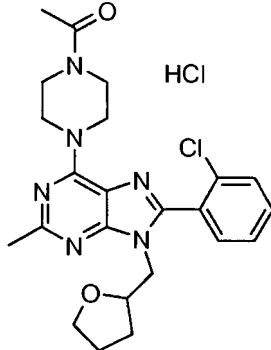
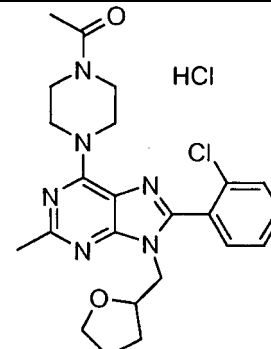
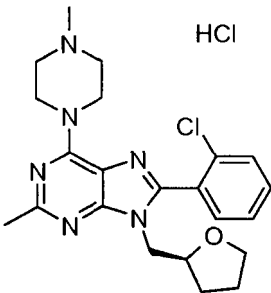
18		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 461 (M+1)
19		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-8-(3-trifluorometil-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 461 (M+1)
20		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-il)-9H-purina, Isómero 1 ^b	EM (m/z): 427 (M+1)
21		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-il)-9H-purina, Isómero 2 ^b	EM (m/z): 427 (M+1)
22		Sal clorhidrato de 1-{4-[(R)-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-il)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona	EM (m/z): 441 (M+1)

23		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 445 (M+1)
24		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(S)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 445 (M+1)
25		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(S)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 413 (M+1)
26		Sal clorhidrato de 1-{4-[(S)-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-tetrahidro-furan-3-il-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona	EM (m/z): 441 (M+1)

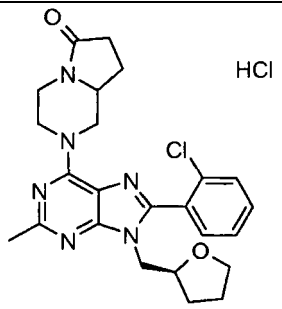
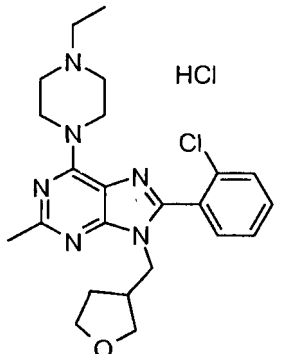
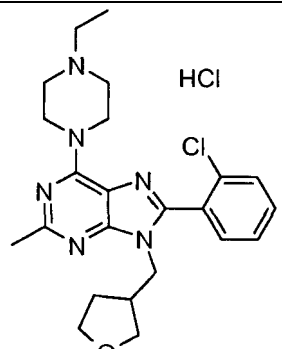
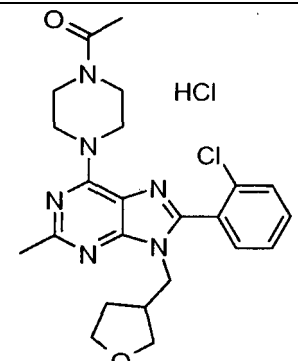
27		Sal clorhidrato de 2-[(S)-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-tetrahidro-furan-3-il-9H-purin-6-il]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 1 ^c	EM (m/z): 453 (M+1)
28		Sal clorhidrato de 2-[(R)-8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-tetrahidro-furan-3-il-9H-purin-6-il]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 1 ^d	EM (m/z): 453 (M+1)
29		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-o-tolil-9H-purina	EM (m/z): 393 (M+1)
30		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-(2-trifluorometoxi-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 463 (M+1)
31		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina	EM (m/z): 447 (M+1)

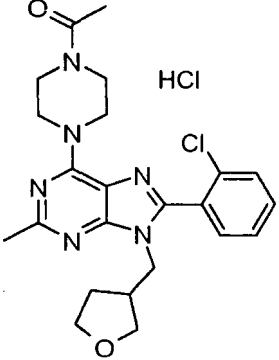
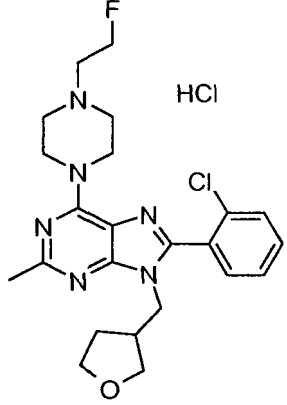
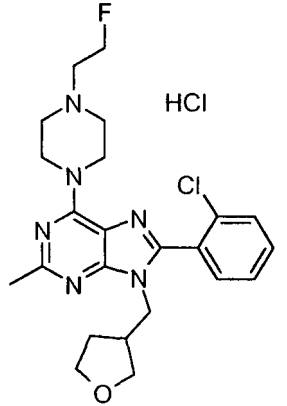
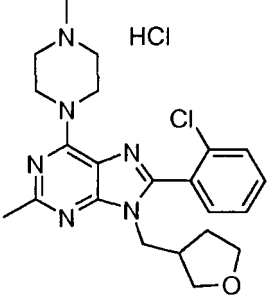
32		Sal clorhidrato de 1-{4-[(R)-2-metil-9-tetrahidro-furan-3-il-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona	EM (m/z): 475 (M+1)
33		Sal clorhidrato de 8-(2-ciclopropil-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 419 (M+1)
34		Sal clorhidrato de 8-(2-ciclopropil-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(S)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 419 (M+1)
35		Sal clorhidrato de 1-{4-[(S)-8-(2-ciclopropil-fenil)-2-metil-9-tetrahidro-furan-3-il-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona	EM (m/z): 447 (M+1)
36		Sal clorhidrato de 8-(2-metoxi-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 409 (M+1)

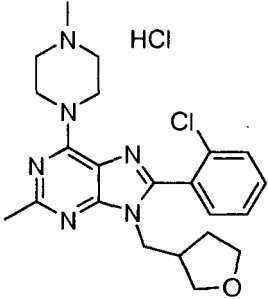
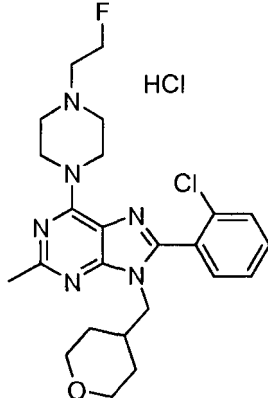
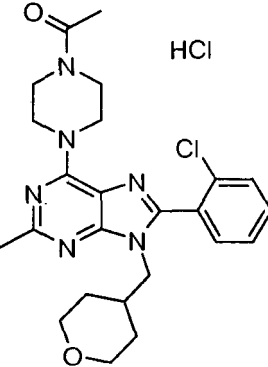
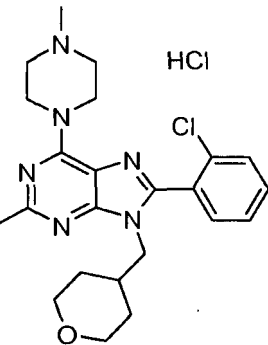
37		Sal clorhidrato de 6-(4-etil-piperazin-1-il)-8-(2-metoxi-fenil)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 423 (M+1)
38		Sal clorhidrato de 6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-8-(2-metoxi-fenil)-2-metil-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 441 (M+1)
39		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ^e	EM (m/z): 441 (M+1)
40		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ^e	EM (m/z): 441 (M+1)

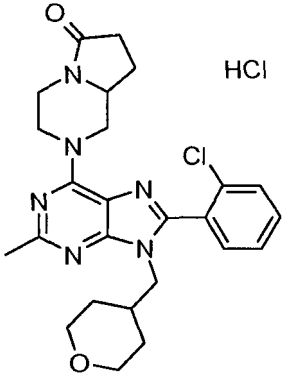
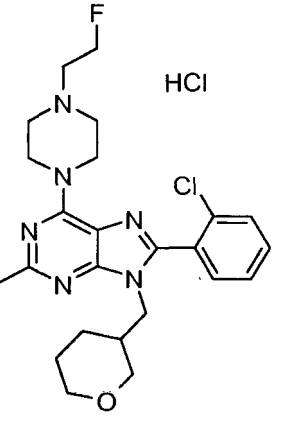
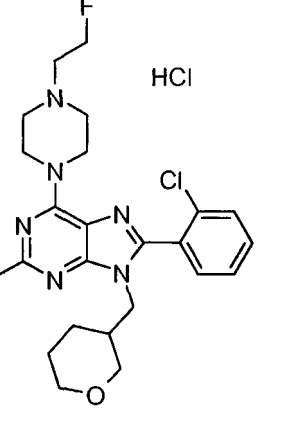
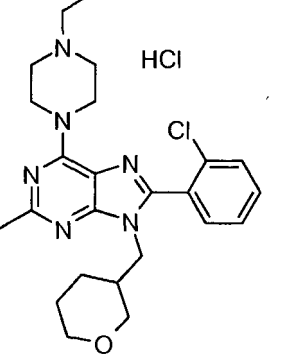
41		Sal clorhidrato de 1-[4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona	EM (m/z): 455 (M+1)
42		Sal clorhidrato de 1-[4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona, Isómero 1 ^f	EM (m/z): 455 (M+1)
43		Sal clorhidrato de 1-[4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona, Isómero 2 ^f	EM (m/z): 455 (M+1)
44		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purina	EM (m/z): 427 (M+1)

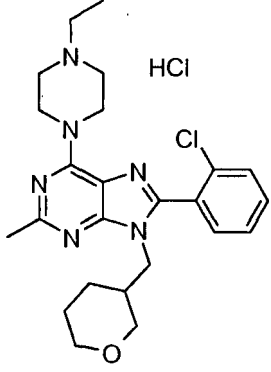
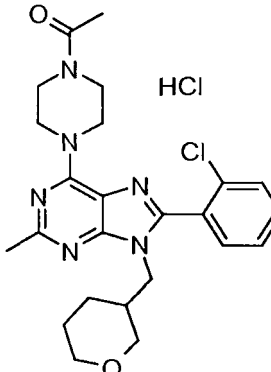
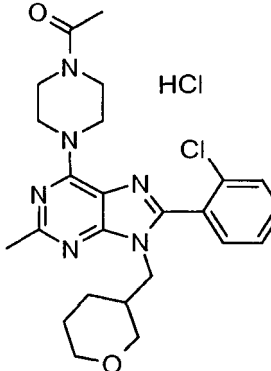
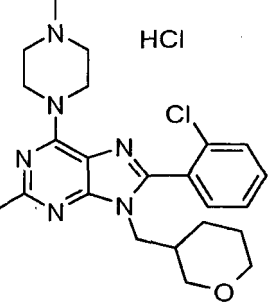
45	HCl	Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purina	EM (m/z): 459 (M+1)
46	HCl	Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purina	EM (m/z): 427 (M+1)
47	HCl	Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purina	EM (m/z): 459 (M+1)
48	HCl	Sal clorhidrato de 2-{8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purin-6-il}-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona	EM (m/z): 467 (M+1)

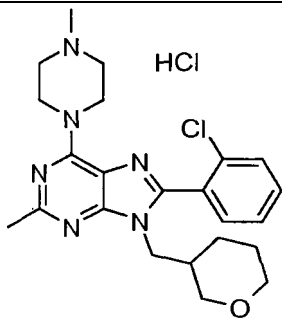
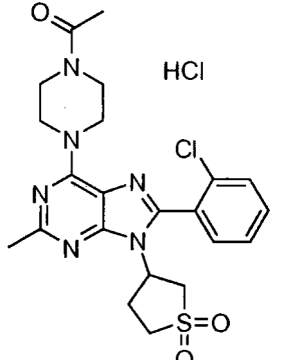
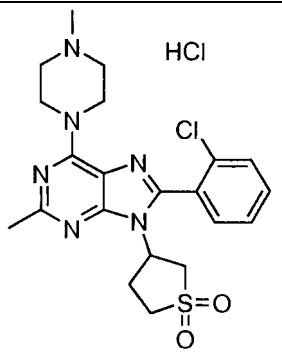
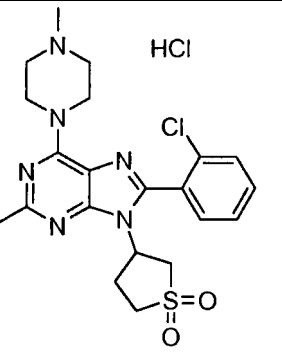
49		Sal clorhidrato de 2-{8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-9H-purin-6-il}-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 1 ^g	EM (m/z): 467 (M+1)
50		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ^h	EM (m/z): 441 (M+1)
51		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ^h	EM (m/z): 441 (M+1)
52		Sal clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona, Isómero 1 ⁱ	EM (m/z): 455 (M+1)

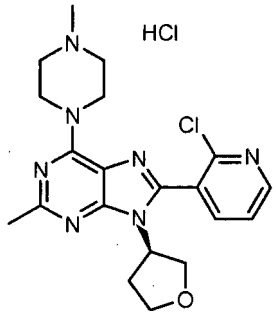
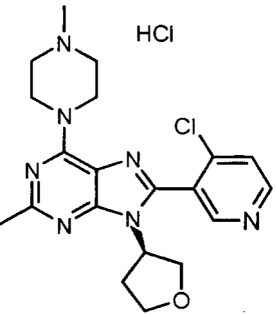
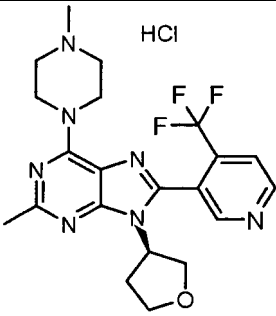
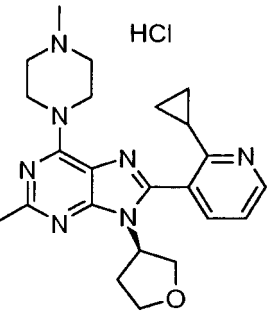
53	 clorhidrato	Sal clorhidrato de 1-[4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona, Isómero 2 ⁱ	EM (m/z): 455 (M+1)
54		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ^j	EM (m/z): 459 (M+1)
55		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ^j	EM (m/z): 459 (M+1)
56		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ^k	EM (m/z): 427 (M+1)

57		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ^k	EM (m/z): 427 (M+1)
58		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purina	EM (m/z): 473 (M+1)
59		Sal clorhidrato de 1-[4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona	EM (m/z): 469 (M+1)
60		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purina	EM (m/z): 441 (M+1)

61		Sal clorhidrato de 2-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purin-6-il]-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6-ona, Isómero 2 ¹	EM (m/z): 481 (M+1)
62		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ^m	EM (m/z): 473 (M+1)
63		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-[4-(2-fluoro-etilo)-piperazin-1-il]-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ^m	EM (m/z): 473 (M+1)
64		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ⁿ	EM (m/z): 455 (M+1)

65		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ⁿ	EM (m/z): 455 (M+1)
66		Sal clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona, Isómero 1°	EM (m/z): 469 (M+1)
67		Sal clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-fenil)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona, Isómero 2°	EM (m/z): 469 (M+1)
68		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 1 ^p	EM (m/z): 441 (M+1)

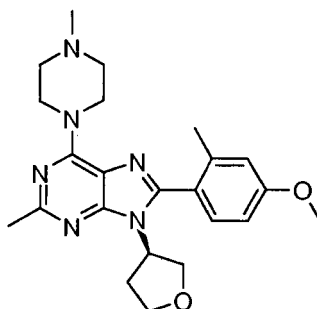
69		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-9H-purina, Isómero 2 ^p	EM (m/z): 441 (M+1)
70		Sal clorhidrato de 1-{4-[8-(2-cloro-fenil)-9-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-2-metil-9H-purin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona, Isómero 1 ^q	EM (m/z): 489 (M+1)
71		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-9-(1,1-dioxotetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purina, Isómero 1 ^r	EM (m/z): 461 (M+1)
72		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-9-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-il)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purina, Isómero 2 ^r	EM (m/z): 461 (M+1)

73		Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-piridin-3-il)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 414 (M+1)
74		Sal clorhidrato de 8-(4-cloro-piridin-3-il)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 414 (M+1)
75		Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-8-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-9H-purina	EM (m/z): 448 (M+1)
76		Sal clorhidrato de 8-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina	EM (m/z): 420 (M+1)

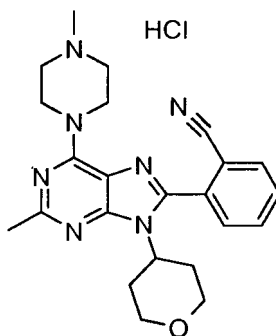
Los superíndices a-r representan condiciones de separación quiral: El Isómero 1 es el primero en eluir de la columna analítica quiral y el isómero 2 es el segundo en eluir de la columna quiral.

- a. RegisPack SFC, Eluyente: EtOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/CO₂
- 5 b. Chiralpak AS-H, Eluyente: MeOH al 100 % (DMEA al 0,2 %)
- c. Chiralpak AD-H, Eluyente: IPA:heptano 40:60 (DMEA al 0,2 %)
- d. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: IPA al 20 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- e. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: MeOH al 7 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- f. Chiralpak AS-H, Eluyente: EtOH al 100 %

- g. Chiralpak AD-H, Eluyente: IPA:heptano 30:70 (DMEA al 0,2 %)
- h. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: EtOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- i. Chiralcel OJ-H SFC, Eluyente: MetOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- J. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: EtOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- 5 k. Chiralpak AD-H, Eluyente: IPA:heptano 15:85 (0,2 DMEA)
- l. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: MeOH al 20 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- m. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: EtOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- n. Chiralpak AD-H SFC, Eluyente: EtOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- o. Chiralpak AS-H SFC, Eluyente: MetOH al 10 % (IPAm al 0,2 %)/ CO₂
- 10 p. Chiralpak AD-H, Eluyente: EtOH:heptano 5:95 (DMEA al 0,2 %)
- q. Chiralpak AS-H, Eluyente: MetOH al 100 % (DMEA al 0,2 %)
- r. Chiralpak AS-H, Eluyente: MetOH al 100 % (DMEA al 0,2 %)

Ejemplo 77:**8-(4-Metoxi-2-metil-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidrofuran-3-il-9H-purina**

15 Disolver 6-cloro-2-metil-N⁴-(R)-tetrahidro-furan-3-il-pirimidin-4,5-diamina (0,100 g, 0,402 mmol), 4-metoxi-2-metilbenzaldehído (0,091 g, 0,603 mmol), N-metilpiperazina (0,044 g, 0,443 mmol) y nitrobencono (0,050 g, 0,402 mmol) en metoxibenceno (1,2 ml) y calentar hasta 140 °C durante 2 días. A continuación, agitar a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, concentrar a presión reducida y repartir entre HCl acuoso 2N y diclorometano, lavar con diclorometano. Basificar la fase acuosa hasta pH 12 y extraer con diclorometano. Cargar los orgánicos en una columna de 5g SCX-2, lavar con metanol luego eluir el producto con amoníaco 2N en metanol. Purificar por cromatografía de líquidos de alta presión y liofilizar en agua/acetónitrilo para proporcionar el compuesto del epígrafe como la base libre. EM (m/z): 423 (M+1).

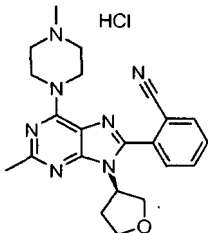
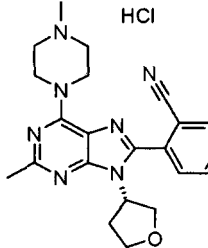
Ejemplo 78**Sal clorhidrato de 2-[2-Metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purin-8-il]-benzonitrilo****Etapas 1:**

- 5 Calentar una solución de 8-(2-bromofenil)-6-cloro-2-metil-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-9H-purina (0,0023 mol, 1,0 g), 1-metil piperazina (0,0025 mol, 0,25 g, 1,1 equiv.) y trietilamina (0,0025 mol, 0,25 g, 1,1 equiv.) en etanol (10,0 ml) a 90 °C durante 16 h. Concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano seco y lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para dar el residuo. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol 97:3 para dar 8-(2-bromo-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-9H-purina (0,71 g). Se usa como tal para la etapa siguiente.

Etapa 2:

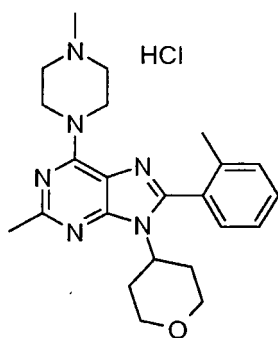
- 10 Cargar un recipiente de reacción de microondas con 8-(2-Bromo-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-9H-purina (0,0015mol, 0,7g), cianuro de cinc (0,0022 mol, 0,256 g, 1,5 equiv.), y *N,N*-dimetilformamida seca (5,0 ml). Desgasificar tres veces con nitrógeno. Añadir Pd(PPh₃)₄ (0,0001 mol, 0,17g, 0,1 equiv.) y desgasificar de nuevo tres veces con nitrógeno. Sellar el recipiente de reacción e irradiar a 150 °C durante 1 hora en microondas. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, inactivar la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un residuo. Purificar el residuo en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol 99:1 para dar la base libre. Añadir HCl (solución 2M en dietil éter) (0,026 g, 0,0007 mol, 1,0 equiv.) a la mezcla de 2-(2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-il) benzonitrilo (0,3 g, 0,0007 mol) en dietil éter (5 ml) a 0 °C y agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Filtrar el precipitado, lavar con dietil éter y secar a vacío para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/z): 418,29 (M+1).
- 20 Los Ejemplos 79-80 en la Tabla 4 pueden prepararse esencialmente por el mismo procedimiento en dos etapas que el Ejemplo 78 usando la purina sustituida de forma apropiada de acuerdo con el Esquema E.

Tabla 4

Ej. N.º	Estructura	Nombre químico	Datos físicos
79		Sal clorhidrato de 2-[(R)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9-tetrahydrofuran-3-il-9H-purin-8-il]-benzonitrilo	EM (m/z): 404(M+1)
80		Sal clorhidrato de 2-[(S)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9-tetrahydrofuran-3-il-9H-purin-8-il]-benzonitrilo	EM (m/z): 404(M+1)

Ejemplo 81:

- 25 **Sal clorhidrato de 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-8-o-tolil-9H-purina**



5 A una solución de 6-cloro-2-metil-N⁴-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4,5-diamina (1 g, 4,12 mmol) en dimetil sulfóxido (5 ml) se añade o-tolualdehído (4,12 mmol), N-metilpiperazina (4,12 mmol) seguido por ácido acético (9,89 mmol, 566,635 µl). Esta reacción se calienta hasta 90 °C abierta a la atmósfera durante 8 horas. Se carga el material en una columna SCX preacondicionada y eluye con amoníaco 7N en metanol, se evapora el disolvente y se purifica el material bruto por cromatografía sobre fase inversa. Al material se añade 1 equivalente de HCl 4M en 1,4-dioxano. El exceso de disolvente se evapora para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/z): 407 (M+1).

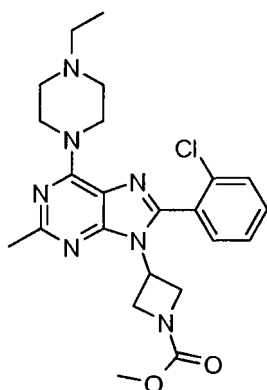
Los Ejemplos 82-83 en la Tabla 5 pueden prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 81 usando la pirimidina, aldehído y piperazina apropiados de acuerdo con el Esquema F.

10 **Tabla 5**

Ej. N.º	Estructura	Nombre químico	Datos físicos
82		Sal clorhidrato de 8-(2-fluoro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 411 (M+1)
83		Sal clorhidrato de 8-(2-etil-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-il)-9H-purina	EM (m/z): 421 (M+1)

Ejemplo 84:

Éster metílico del ácido 3-[8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-purin-9-il]-azetidin-1-carboxílico

**Etapas 1:**

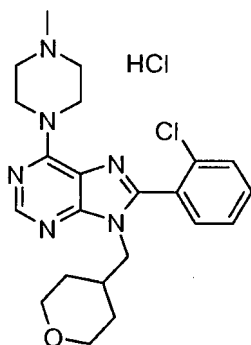
Calentar una solución de 3-(6-cloro-8-(2-clorofenil)-2-metil-9H-purin-9-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,012 mol, 5,5 g), N-etil piperazina (0,013 mol, 1,59 g, 1,1 equiv.) y trietilamina (0,013 mol, 1,41 g, 1,1 equiv.) en etanol (25,0 ml) a 90 °C durante 16 horas. Concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano seco. Lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el residuo. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol 98:2 para dar 3-(8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purin-9-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g). EM (m/z): 512,31(M+1).

Etapas 2:

Añadir ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de 3-(8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purin-9-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,005 mol, 3,0 g) en diclorometano (15 ml) a 0 °C y agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Inactivar la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar 9-(azetidin-3-il)-8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purina (2,4 g). EM (m/z): 412,22 (M+1).

Etapas 3:

Añadir cloroformiato de metilo (0,0024 mol, 0,22 g, 2,5 equiv.) a una solución de 9-(azetidin-3-il)-8-(2-clorofenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-9H-purina (0,0009 mol, 0,4 g) y piridina (2 ml) en diclorometano seco (2 ml) a 0 °C y agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Inactivar la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego extraer con diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar a presión reducida para dar el residuo. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol 98:2 para dar el compuesto del epígrafe como la base libre (0,155 g). EM (m/z): 470,63(M+1).

Ejemplo 85:**Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purina****Etapas 1:**

Cargar un vial de reacción de microondas con 4,6-dicloro-pirimidin-5-ilamina (12,20 mmol, 2,00 g), alcohol isopropílico (5 ml), C-(tetrahidro-piran-4-il)-metilamina (14,63 mmol, 1,69 g) y N,N-diisopropiletilamina (15,85 mmol, 2,76 ml). Irradiar con agitación a 140 °C durante 2 horas con modo de alta absorbancia en el microondas. El disolvente se evapora y el residuo se tritura con diclorometano para proporcionar 6-cloro-N*4*-(tetrahidro-piran-4-

ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina.

Etapla 2:

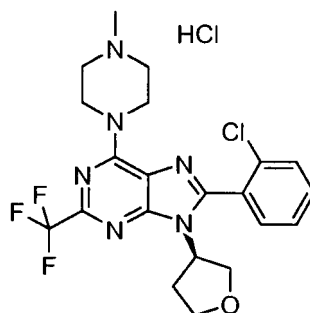
Se prepara 6-cloro-8-(2-cloro-fenil)-9-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-9H-purina usando 6-cloro-N*4*-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina de acuerdo con el Procedimiento general 2-1.

5 Etapla 3:

Desplazar 6-cloro-8-(2-cloro-fenil)-9-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-9H-purina con N-metilpiperazina y preparar la sal clorhidrato usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1 para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/z): 427 (M+1)

Ejemplo 86:

10 Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2-trifluorometil-9H-purina



Etapla 1:

15 Cargar un recipiente de reacción de microondas con 4,6-dicloro-2-trifluorometil-pirimidin-5-ilamina (4,31 mmol, 1,00 g), alcohol isopropílico (3 ml), (R)-(tetrahydrofuran-3-il)amina (5,17 mmol, 639,24 mg), diisopropiletilamina (12,93 mmol, 2,26 ml). Irradiar con agitación a 140 °C durante 2 horas usando el modo de alta absorbancia. Concentrar a presión reducida, disolver en diclorometano y lavar con agua (2 x 150 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y evaporar para proporcionar un aceite pardo. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo 0-100 % para proporcionar 6-cloro-N*4*-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2-trifluorometil-pirimidin-4,5-diamina.

Etapla 2:

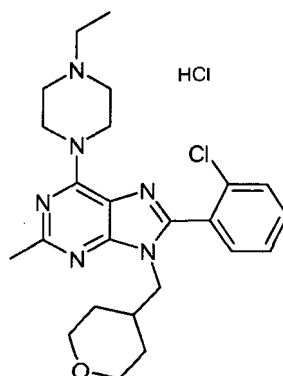
25 Tratar 6-cloro-N*4*-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2-trifluorometil-pirimidin-4,5-diamina (2,67 mmol, 0,756 g) y 2-cloro-benzaldehído (2,94 mmol, 331,39 µl) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) con cloruro férrico al 15 % sobre sílice (8,56 mmol, 1,39 g) y calentar a 100 °C durante una noche. Filtrar a través de tierra de diatomeas y lavar con acetato de etilo. Evaporar el filtrado para proporcionar 6-cloro-8-(2-cloro-fenil)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2-trifluorometil-9H-purina.

Etapla 3:

30 Desplazar 6-cloro-8-(2-cloro-fenil)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-2-trifluorometil-9H-purina con N-metilpiperazina y preparar la sal clorhidrato usando el mismo procedimiento que el Ejemplo 1 para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/z): 467 (M+1).

Ejemplo 87:

Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-9H-purina

**Etapla 1:**

En un matraz de fondo redondo de un litro con condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y barra de agitación, disolver 5-amino-4,6-dicloro-2-metilpirimidina (25 g, 140 mmol), clorhidrato de 4-aminometiltetrahidropirano (36,2 g, 239 mmol), trietilamina (57 ml, 407,3 mmol) en alcohol isopropílico (280 ml) y calentar hasta reflujo. Después de 42 horas dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Eliminar el disolvente a presión reducida y disolver el residuo resultante en diclorometano (300 ml). Lavar la fase orgánica con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar para proporcionar 6-cloro-2-metil-N-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina (38 g). EM (m/z): 257/259 (M+1).

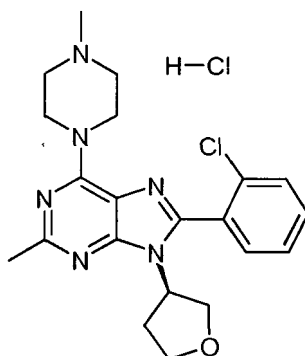
Etapla 2:

En un matraz de fondo redondo de un litro, provisto de termómetro, condensador y una entrada de aire fritada disolver 6-cloro-2-metil-N-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirimidin-4,5-diamina (37,6 g, 146,4 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre(II) (26,5 g, 73,2 mmol) en dimetilformamida (585 ml) a temperatura ambiente. Luego añadir trietilamina (41 ml, 293 mmol), N-etilpiperazina (20,6 ml, 161,1 mmol) y 2-clorobenzaldehído (24,7 ml, 219,7 mmol) y calentar la mezcla hasta 100 °C con agitación y burbujado de aire.

Después de 5,5 horas, interrumpir el calentamiento y enfriar hasta temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo (1 l) y lavar con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (1 x 200 ml) e hidróxido de amonio (1 x 200 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar para proporcionar un aceite pardo y purificar por cromatografía sobre gel de sílice (4 % metanol en diclorometano) para proporcionar 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purina (17,6 g). EM (m/z): 455/457 (M+1).

Etapla 3:

Agitar 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-9H-purina (5,23 g, 11,5 mmol) en dietil éter (45 ml) y añadir cloruro de hidrógeno (4N en 1,4-dioxano, 2,9 ml, 11,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, recoger el sólido obtenido por filtración y lavar con dietil éter. Secar a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (5,4 g) EM (m/z): 455/457 (M+1- HCl).

Ejemplo 88:**Sal clorhidrato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahidro-furan-3-il-9H-purina****Etapla 1:**

En un matraz de fondo redondo de un litro con condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y barra de agitación,

combinar 5-amino-4,6-dicloro-2-metilpirimidina (20 g, 112,3 mmol), clorhidrato de (R)-(tetrahydro-furan-3-il)amina (20,8 g, 168,5 mmol), trietilamina (45 ml, 325,81 mmol) y alcohol isopropílico (225 ml) y calentar hasta reflujo con agitación magnética. Después de 4 días detener el calentamiento y dejar enfriar hasta temperatura ambiente. Eliminar el disolvente a presión reducida y disolver el residuo resultante en diclorometano (300 ml) y lavar con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtra y evaporar para proporcionar 6-cloro-2-metil-N⁴-(R)-tetrahydro-furan-3-il-pirimidin-4,5-diamina (23,1 g). EM (m/z): 229/231 (M+1)

Etapa 2:

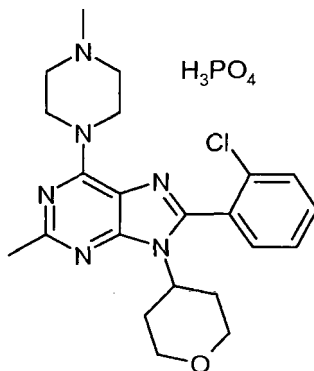
Disolver 6-cloro-2-metil-N⁴-(R)-tetrahydro-furan-3-il-pirimidin-4,5-diamina (23,1 g, 101 mmol), 2-clorobenzaldehído (17,0 ml, 151,5 mmol), N-metilpiperizina (12,3 ml, 111,12 mmol) y nitrobenzono (10,3 ml, 101,01 mmol) en metoxibenceno (300 ml) y calentar hasta 130 °C (temperatura interna) abierto al aire. Después de 36 horas la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y vertió sobre una almohadilla de resina SCX-2 (80 g) y eluyó con metanol (500 ml) seguido de amoníaco 3,5N en metanol (500 ml). Eliminar el disolvente del amoníaco en fracciones de metanol para proporcionar un aceite pardo y purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol 3-20 % para proporcionar 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina como un aceite oscuro (10,1 g). EM (m/z): 413/415 (M+1).

Etapa 3:

Disolver 8-(2-Cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina (8,62 g, 20,9 mmol) en dietil éter (105 ml) y tratar con cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 5,2 ml, 20,88 mmol). Agitar la mezcla durante 15 horas y recoger los sólidos que se forman por filtración. Esto dio un sólido amarillo fluido. La mayor parte de este material se transfirió seguidamente a un matraz de fondo redondo y se colocó a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (7,33 g). EM (m/z): 413/415 (M+1-HCl), $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (c = 0,256 en diclorometano).

Ejemplo 89:

Sal fosfato de 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-9H-purina



Etapa 1:

En un reactor a presión de vidrio de 300 ml, combinar 5-amino-4,6-dicloro-2-metilpirimidina (20,0 g, 97 %, 109,0 mmol), clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (21,0 g, 152,6 mmol), di-isopropiletilamina (57,0 ml, 326,9 mmol) y alcohol isopropílico (100 ml). Sellar el recipiente de presión fuertemente, inicial la agitación y ajustar el punto de consigna para controlar el calentamiento hasta 100 °C. Agitar la mezcla a 100 °C durante 24 horas. Enfriar el contenido del reactor hasta 60 °C, ventilar la presión del recipiente y añadir clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (2,25 g, 16,3 mmol). Volver a sellar el recipiente, calentar el contenido hasta una temperatura interna de 100 °C, y agitar durante otras 24 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, ventilar la presión del reactor, y transferir el contenido a un matraz de recuperación. Concentrar la mezcla a presión reducida hasta aproximadamente 1/3 de su volumen original. Añadir agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml) y transferir la mezcla resultante a un embudo de separación. Separar las fases, volver a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml) y combinar todos los orgánicos. Lavar con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), luego secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Concentrar a presión reducida para proporcionar 6-cloro-2-metil-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirimidin-4,5-diamina como un sólido blanquecino (25,0 g). EM (m/z): 243/245 (M+1).

Etapa 2:

Disolver 6-cloro-2-metil-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-pirimidin-4,5-diamina (24,4 g, 100,4 mmol) en dimetilacetamida (175 ml) en un matraz de tres bocas de 500 ml bajo atmósfera de nitrógeno. Enfriar la solución resultante hasta 0-5 °C. Mediante un embudo de adición, añadir cloruro de 2-clorobenzoilo (15,5 ml, 122,4 mmol) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Aclarar el embudo de adición con dimetilacetamida (1,0 ml). Dejar agitar la mezcla de reacción durante una noche mientras se calienta sola hasta

temperatura ambiente. Cargar agua desionizada enfriada en hielo (250 ml) en un segundo matraz de 500 ml y luego transferir la mezcla de reacción a agua fría durante 20 minutos. Agitar la suspensión resultante durante 2 horas. Filtrar los sólidos, lavar con agua fría (120 ml) y secar a vacío durante una noche a 50 °C para proporcionar 2-cloro-N-(4-cloro-2-metil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il)benzamida como un sólido blanquecino (33,1 g). EM (m/z): 381/382 (M+1).

Etapa 3:

Combinar 2-cloro-N-(4-cloro-2-metil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il)benzamida (45,0 g, 118,0 mmol), 1-metilpiperazina (23,0 ml, 207,0 mmol), di-isopropiletilamina (23,0 ml, 131,9 mmol) y alcohol isopropílico (225 ml) en un reactor de Parr de 1 l. Sellar el reactor, iniciar la agitación y ajustar el punto de consigna para controlar el calentamiento hasta 160 °C. Después de que la temperatura interna alcanza 160 °C, agitar la mezcla durante 24 horas. Enfriar el contenido del reactor hasta 60 °C, ventilar la presión del recipiente y transferir el contenido a un matraz de 2 litros equipado con aparato de agitación superior. Aclarar el matraz de reacción con alcohol isopropílico (25,0 ml) y combinar el aclarado con la solución principal. Añadir agua desionizada enfriada en hielo (780 ml) a la mezcla durante 30 minutos y agitar el precipitado resultante durante 30 minutos. Filtrar la mezcla, lavar los sólidos con agua desionizada (2 x 270 ml) y secar con succión en el embudo. Secar seguidamente el producto durante una noche a 45 °C para proporcionar la 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro piran-4-il)-9H-purina como un sólido blanquecino (44,8 g) EM (m/z): 427/429 (M+1).

Etapa 4:

Combinar 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahidropiran-4-il)-9H-purina (3,0 g, 7,1 mmol) y etanol absoluto (24 ml) en un matraz de tres bocas de 50 ml dispuesto para reflujo. Calentar la suspensión resultante hasta 70 °C y añadir ácido fosfórico al 85 % (0,49 ml, 7,2 mmol) en etanol absoluto (6,0 ml) durante 25 minutos. Agitar la mezcla a 70 °C durante 45 minutos, enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y agitar durante otras 2 horas. Filtrar la mezcla, aclarar la torta producto con etanol absoluto (6 ml) y secar con succión. Secar de nuevo el producto durante una noche a 55 °C para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino blanco (3,6 g). EM (m/z): 427/429 (M+1).

Ensayos funcionales *in vitro* de CB1 y CB2

Los compuestos ejemplificados se ensayan en modo agonista usando un ensayo de unión a GTP- γ -³⁵S basado en SPA (ensayo de proximidad de centelleo). Todos los componentes del ensayo se preparan en tampón de ensayo constituido por HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, (pH 7, 4 a temperatura ambiente). Se efectúan diluciones semilogarítmicas del compuesto en tampón de ensayo que contiene BSA (final 0,125 %). La unión a GTP- γ -³⁵S se mide en un formato de 96 pocillos usando una técnica de captura de membrana completa para el ensayo de CB₁ y modificaciones de una técnica de captura de anticuerpos previamente descrita (DeLapp et al. J Pharmacol Exp Ther 289:946-955, 1999) para el ensayo de CB₂. Todas las incubaciones se efectúan a temperatura ambiente.

CB₁:

Se añaden membranas hCB₁-CHO, GDP (1 uM final), y saponina (10 ug/ml final) a tampón de ensayo y se homogeneizan. Se añaden los compuestos diluidos, el GTP- γ -³⁵S (500 nM final) y las membranas a la placa de ensayo y se incuban durante 30 minutos. Se añade después 1 mg/pocillo de perlas de SPA recubiertas de aglutinina de trigo, y las placas se sellan, se agitan en vórtex, y se incuban durante una hora más. A continuación las placas se centrifugan a 700 x g durante 10 minutos y se realiza el recuento durante 1 minuto por pocillo usando un contador de centelleo.

CB₂-Sf9:

Se añaden membranas hCB₂-Sf9 y GDP (1uM final) a tampón de ensayo y se homogeneizan. Los compuestos diluidos y las membranas se añaden a la placa de ensayo y se preincuban durante 15 minutos. A esto le sigue la adición de GTP- γ -³⁵S (500 nM final) y otros 35 minutos de incubación. A continuación se añaden una mezcla que contiene detergente Nonidet P40 (0,2 % final), anticuerpos anti-Gi (dilución final de 1:362), y 1,25 mg de perlas de ensayo de proximidad de centelleo recubiertas de anticuerpos anti-conejo. A continuación las placas se sellan, se agitan en vórtex, y se incuban durante 2 horas adicionales antes de centrifugar y realizar el recuento al igual que para CB₁.

Con el fin de analizar los datos, se resta en primer lugar la señal de fondo de todos los pocillos. Se determina el porcentaje de eficacia agonista normalizando los datos de respuesta a la dosis de agonista/agonista inverso con respecto a la respuesta obtenida para un agonista completo (metanandamida). Los datos se analizan usando un ajuste logístico reducido de 4 parámetros con Activity Base y XLFit3.

Todos los compuestos ilustrados se ensayaron esencialmente tal y como se describe anteriormente y se encontró que cada uno tenía un valor CE₅₀ relativo para el CB₂ de ≤ 100 nM. El Ejemplo 61 tiene un valor CE₅₀ relativo para el CB₂ de 18 nM y para el CB₁ de 1950 nM.

Así, los compuestos de la presente invención muestran actividad CB₂ *in vitro*. Además, los compuestos de la presente invención presentan selectividad por el CB₂ sobre el CB₁ y, por tanto, proporcionan un potencial limitado en cuanto a los efectos secundarios mediados centralmente.

Desplazamiento de 3H-CP55940 de receptores CB₂ humanos y de rata

- 5 Se utilizaron los métodos de Felder et al. (Mol. Pharmacol. 48:443-450, 1995) con modificaciones menores. Específicamente, se lavaron mediante centrifugación homogeneizados de membranas de células que expresan de modo estable o temporal el receptor CB₂ humano o de rata y se diluyeron en un tampón de Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, y BSA al 0,1 %. Se definió la unión específica de 3H-CP55940 con CP55940 1 μM. Se ensayó la capacidad de los compuestos para desplazar la unión específica de 3H-CP55940 en un intervalo de concentraciones en el tampón Tris, MgCl₂, EDTA, BSA en presencia de dimetilsulfóxido al 1 % incubando a temperatura ambiente durante 90 minutos en un volumen de 300 μl. Se pretrataron microplacas de 96 pocillos Unifilter con polivinilpirrolidona al 0,5 %, polisorbato 20 al 0,1 % en agua, se lavaron tres veces con tampón Tris frío. La mezcla de reacción se transfirió entonces a la placa de filtración inmediatamente antes de terminar la incubación mediante filtración rápida y tres lavados de 200 μl con tampón Tris frío. Tras el secado de las placas de filtración, se añadió a cada pocillo MicroScint 20, la placa se selló y se contó para determinar las desintegraciones por minuto. Se representaron las curvas de desplazamiento y los valores de K_i resultantes se determinaron utilizando Graphpad Prism.

El Ejemplo 76 presenta un valor K_i del receptor humano de 33,9 nM y un valor K_i del receptor de rata de 31,3 nM.

- 20 Así pues, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención se unen a receptores CB₂ tanto humanos como de rata *in vitro*.

Modelo de monoyodoacetato (MIA)

- 25 Para todos los estudios se usaron ratas Lewis macho de aproximadamente 8 semanas de edad en el momento de la inyección de MIA para medir el dolor en el modelo MIA. Las ratas se alojan en grupos de 2 o 3 por jaula y se mantienen a una temperatura constante y en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los animales tienen libre acceso a la comida y al agua todo el tiempo excepto durante la recogida de datos.

- 30 En el modelo MIA estándar, se inyecta en la rodilla derecha de cada rata 0,3 mg de MIA en 50 μl de solución salina y en la rodilla izquierda 50 μl de solución salina. El dolor se mide a distintos tiempos tras la inyección con MIA (normalmente no antes del día 10 tras la inyección con MIA) usando una prueba de incapacidad. Esta mide la diferencia del peso apoyado en la pata trasera entre la rodilla en que se inyectó MIA y en la que se inyectó solución salina, y cada medición es el promedio de 3 mediciones separadas, cada una medida durante 1 segundo.

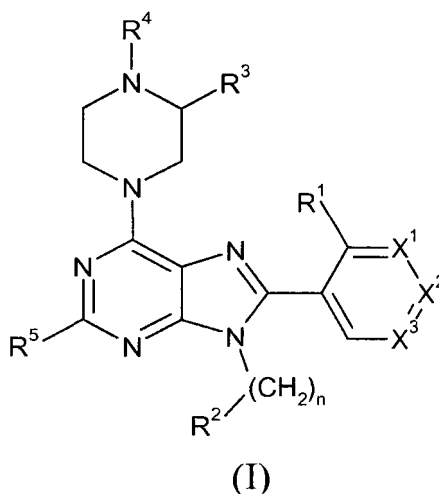
- 35 Para los estudios con agonistas de CB₂ las ratas se dividen aleatoriamente en grupos de dosis (n = 5 o 6) y a continuación se dosifican una vez con el compuesto a investigar. La dosificación se escalona en 15 minutos para cada rata y, a un tiempo post-dosis determinado (normalmente 2 horas), se mide el dolor usando pruebas de incapacidad. Los estudios se efectúan rutinariamente con 4 grupos: vehículo (carboximetilcelulosa al 1 % en agua más polisorbato 80 al 0,25 %) y 3 grupos de compuestos que pueden ser bien cada uno de los compuestos a una dosis única o bien el mismo compuesto a 3 dosis. Se dan los resultados como la diferencia del peso apoyado entre la rodilla en que se inyectó MIA y en la que se inyectó solución salina y se hacen comparaciones estadísticas entre los animales tratados con vehículo y los tratados con el compuesto para determinar el efecto de los compuestos sobre el dolor de rodilla en el modelo.

- 40 El Ejemplo 88 se ensayó esencialmente tal y como se describe anteriormente y se encontró que reducía el dolor frente al vehículo en dosis de 0,3 y 1 mg/kg.

Por tanto, se ha mostrado que los compuestos de la presente invención se muestran útiles en el tratamiento del dolor, en particular del dolor de las articulaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que;

- 5 R^1 está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C_1-C_2 , CF_3 , ciclopropilo, OCH_3 , OCF_3 y CN;
 R^2 está seleccionado de tetrahydrofurano, tetrahidropirano, éster metílico del ácido azetidin-1-carboxílico y tetrahidrotiófen-1,1-dióxido;
 R^3 es H o se combina con R^4 para formar una pirrolidin-2-ona condensada;
 R^4 está seleccionado de alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , ciclopropilo y $COCH_3$;
- 10 R^5 está seleccionado de H, CH_3 y CF_3 ;
 n es 0 o 1;
 X^1 y X^3 están seleccionados independientemente de N, CH y CR^6 ;
 X^2 está seleccionado de CH y CR^6 ;
con la condición de que solo uno de X^1 , X^2 y X^3 puede ser distinto de CH;
- 15 R^6 está seleccionado de F, Cl, CF_3 , OCH_3 y OCF_3 ;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 está seleccionado de Cl, alquilo C_1-C_2 , CF_3 , ciclopropilo y OCF_3 .
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es Cl.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 está seleccionado de tetrahydrofurano y tetrahidropirano.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.
- 25 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es H.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 está seleccionado de alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 o ciclopropilo.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es alquilo C_1-C_2 .
- 30 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en el que R^5 es CH_3 .

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^1 , X^2 y X^3 están seleccionados independientemente de CH y CR^6 donde R^6 está seleccionado de Cl, CF_3 , OCH_3 y OCF_3 .

5 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^1 , X^2 y X^3 son cada uno CH.

10 12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de 8-(2-cloro-piridin-3-il)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina; 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-8-(2-trifluorometilfenil)-9H-purina; 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-8-(2-trifluorometil-fenil)-9H-purina; 2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-8-o-tolil-9H-purina; 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9-(S)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina; 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(R)-tetrahydro-furan-3-il-9H-purina; 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-9H-purina; y 8-(2-cloro-fenil)-6-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-9-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-9H-purina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 13. Un compuesto según la reivindicación 1 que es 8-(2-cloro-fenil)-2-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-9-(tetrahydro-piran-4-il)-9H-purina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

20 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor osteoartítico.